

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005534

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-100186
Filing date: 30 March 2004 (30.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 0 1 8 6

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 1 0 0 1 8 6
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): トーヨーエイトック株式会社
白石 浩平

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



| | |
|-----------|--|
| 【書類名】 | 特許願 |
| 【整理番号】 | 042-224 |
| 【提出日】 | 平成16年 3月30日 |
| 【あて先】 | 特許庁長官 殿 |
| 【国際特許分類】 | A61L 29/00 A61L 31/00 A61L 33/00 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 広島県広島市南区宇品東5丁目3番38号 トーヨーエイテック株式会社内 |
| 【氏名】 | 阿部 義紀 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 広島県広島市南区宇品東5丁目3番38号 トーヨーエイテック株式会社内 |
| 【氏名】 | 中谷 達行 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 広島県広島市南区宇品東5丁目3番38号 トーヨーエイテック株式会社内 |
| 【氏名】 | 岡本 圭司 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 広島県東広島市高屋高美が丘4-3-15 |
| 【氏名】 | 白石 浩平 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 広島県東広島市高屋町中島801-13 |
| 【氏名】 | 杉山 一男 |
| 【特許出願人】 | |
| 【識別番号】 | 391003668 |
| 【氏名又は名称】 | トーヨーエイテック株式会社 |
| 【特許出願人】 | |
| 【識別番号】 | 303037828 |
| 【氏名又は名称】 | 白石 浩平 |
| 【代理人】 | |
| 【識別番号】 | 100077931 |
| 【弁理士】 | |
| 【氏名又は名称】 | 前田 弘 |
| 【選任した代理人】 | |
| 【識別番号】 | 100094134 |
| 【弁理士】 | |
| 【氏名又は名称】 | 小山 廣毅 |
| 【選任した代理人】 | |
| 【識別番号】 | 100110939 |
| 【弁理士】 | |
| 【氏名又は名称】 | 竹内 宏 |
| 【選任した代理人】 | |
| 【識別番号】 | 100113262 |
| 【弁理士】 | |
| 【氏名又は名称】 | 竹内 祐二 |

【選任した代理人】

【識別番号】 100115059

【弁理士】

【氏名又は名称】 今江 克実

【選任した代理人】

【識別番号】 100117710

【弁理士】

【氏名又は名称】 原田 智雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014409

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

基材の表面に形成されたダイヤモンド様薄膜の表面に生体適合性を有する成分が化学的に結合されていることを特徴とする医療用材料。

【請求項 2】

前記基材と前記ダイヤモンド様薄膜との間には、前記基材と前記ダイヤモンド様薄膜との密着性を向上させる中間層が設けられていることを特徴とする請求項 1 に記載の医療用材料。

【請求項 3】

前記中間層は、珪素及び炭素を主成分とするアモルファス膜であることを特徴とする請求項 2 に記載の医療用材料。

【請求項 4】

前記基材は、金属材料、セラミックス材料若しくは高分子材料又はこれらの複合体であることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の医療用材料。

【請求項 5】

前記生体適合性を有する成分は、前記ダイヤモンド様薄膜の表面にグラフト重合により導入されたポリマーであることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の医療用材料。

【請求項 6】

前記生体適合性を有する成分は、前記ダイヤモンド様薄膜の表面にグラフト重合により導入されたオリゴマーであることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の医療用材料。

【請求項 7】

前記生体適合性を有する成分は、前記ダイヤモンド様薄膜の表面に共有結合により結合されていることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の医療用材料。

【請求項 8】

前記生体適合性を有する成分は、前記ダイヤモンド様薄膜の表面にイオン結合により結合されていることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の医療用材料。

【請求項 9】

前記生体適合性を有する成分は、エチレンオキシド基、水酸基、リン酸基、アミノ基、アミド基、ホスホリルコリン基、スルホン基又はカルボキシル基からなる群から選択された少なくとも 1 つの官能基を有していること特徴とする 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の医療用材料。

【請求項 10】

前記生体適合性を有する成分は、前記ダイヤモンド様薄膜の表面にグラフトされたフッ素を含有するビニルモノマーの重合体であることを特徴とする請求項 5 又は 6 に記載の医療用材料。

【請求項 11】

前記生体適合性を有する成分は、前記ダイヤモンド様薄膜の表面にグラフトされたシリコンを含有する分子からなることを特徴とする請求項 5 又は 6 に記載の医療用材料。

【請求項 12】

基材の表面に形成されたダイヤモンド様薄膜の表面に親水性の官能基が導入されていることを特徴とする医療用材料。

【請求項 13】

請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の医療用材料を用いた医療用器具。

【請求項 14】

前記医療用器具は、生体埋め込み用の医療用器具であることを特徴とする請求項 13 に記載の医療用器具。

【請求項 15】

前記医療用器具は、カテーテル、ガイドワイヤ、ステント、人工心臓弁膜又は人工関節

であることを特徴とする請求項 1 4 に記載の医療用器具。

【請求項 1 6】

基材の表面にダイヤモンド様薄膜を形成するダイヤモンド様薄膜形成工程と、
前記ダイヤモンド様薄膜の表面に重合開始点となる反応性の部位を生起させる活性化工程と、

前記重合開始点を用いてモノマーを重合させることにより、前記ダイヤモンド様薄膜の表面に生体適合性を有する成分をグラフトする重合工程とを備えていることを特徴とする医療用材料の製造方法。

【請求項 1 7】

前記ダイヤモンド様薄膜形成工程よりも前に、前記基材と前記ダイヤモンド様薄膜との密着性を向上させる中間層を前記基材の表面に形成する中間層形成工程をさらに備えていることを特徴とする請求項 1 6 に記載の医療用材料の製造方法。

【請求項 1 8】

前記中間層形成工程において、前記中間層を珪素及び炭素を主成分とするアモルファス膜により形成することを特徴とする請求項 1 7 に記載の医療用材料の製造方法。

【請求項 1 9】

前記重合開始点は、フリーラジカルであることを特徴とする請求項 1 6 から 1 8 のいずれか 1 項に記載の医療用材料の製造方法。

【請求項 2 0】

前記活性化工程は、前記ダイヤモンド様薄膜の表面にプラズマを照射するプラズマ照射工程であることを特徴とする請求項 1 6 から 1 8 のいずれか 1 項に記載の医療用材料の製造方法。

【請求項 2 1】

前記プラズマ照射工程は、前記プラズマにアルゴン、キセノン、ネオン、ヘリウム、クリプトン、窒素、酸素、アンモニア、水素又は水蒸気を用いることを特徴とする請求項 2 0 に記載の医療用材料の製造方法。

【請求項 2 2】

基材の表面にダイヤモンド様薄膜を形成するダイヤモンド様薄膜形成工程と、
前記ダイヤモンド様薄膜の表面にプラズマを照射することにより反応性の部位を前記ダイヤモンド様薄膜の表面に生起させるプラズマ照射工程と、

前記反応性の部位と酸素を含む分子とを反応させることにより、前記ダイヤモンド様薄膜の表面に水酸基を導入する表面処理工程とを備えていることを特徴とする医療用材料の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 医療用材料及びそれを用いた医療用器具並びに医療用材料の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体又は生体成分と接触する生体適合性に優れた医療用材料及びそれを用いた医療用器具並びに医療用材料の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来の血管造影を始めとする診断目的の医療用器具だけでなく、人工臓器並びに狭窄血管の拡大、大動脈瘤の切除及び抗ガン剤の投与といった血管内治療と称させる種々の先進医療に用いるカテーテル、ガイドワイヤ及びステント等の医療用器具が注目されている。これらの医療用器具に求められる力学的性質、形状保持性及び耐久性等の諸特性を満足する材料としてステンレス及びセラミックス等の無機系材料が使用されている。

【0003】

一方、医療技術の進歩によって、これらの医療用器具が生体組織や血液と接触する機会は増加しており、医療用器具により生体組織に損傷が生じたり、血液が凝固したりするという問題が生じている。このため、医療用器具に用いる医療用材料の生体適合性が大きく注目されている。さらに材料表面の物理的及び化学的性状を制御して生体組織等の機能を制御する生体応答性を有する素材に大きな関心が寄せられている。

【0004】

医療用材料と血液との接触の際に生じる血液の凝固を防止を目的として、ヘパリン等の高価な抗凝固材の連続投与が行われているが、ヘパリンの長期投与による脂質代謝異常、出血時間の延長、血小板の減少及びアレルギー反応等の影響が問題になってきている。また、動物由来のヘパリン等の生体分子は感染症が危惧され、将来使用が制限される可能性も極めて高いといった問題もある。さらに、ヘパリンを経時的に除放させることにより抗凝固性が保たれているため、長期間にわたり抗凝固性を維持することは困難である。さらに、ヘパリンはアンチトロンビン(ATIII)との複合体形成によって、凝固タンパク質トロンビンを強く阻害して抗凝固性を示すため、先天的にATIIIが欠乏している患者等には効果が期待できない等の様々な問題点が指摘され、改善が必要となっている。

【0005】

一方、医療用材料の表面にコラーゲン等の生体適合性を有する皮膜を形成させることにより、該表面に生体適合性を付与し、医療用材料による血液の凝固を防止することが検討されている。しかし、このような皮膜の形成においては、皮膜と被覆層との密着性を長期間維持できないという問題がある。

【0006】

また、細胞工学の分野においては、細胞の分化、増殖及び組織化をインビトロ(in vitro)で制御することにより組織を再生することを視野に入れた研究がなされており、細胞の分化又は増殖等の因子を時間的又は空間的な誘導により制御して放出する材料や、細胞の接着及び増殖に都合がよく、細胞の増殖後に基材から細胞を剥離する際に細胞にダメージを与えない材料が注目されている。このような材料を得るためには、マイクロ又はナノ材料技術を用いて3次元的な形状を制御することにより有機又は無機材料の表面に細胞接着に都合の良い足場となる構造を形成したり、細胞の増殖因子、分化因子又は栄養等をスムーズに移動させることができる網目状構造を形成したり、表面処理を行ったりする必要がある。

【0007】

以上のようなことから、生体又は生体成分と接する医療用材料の表面に抗血栓性等の生体適合性を付与するために、医療用材料の表面を生体適合性を有する成分により修飾する方法が実施されている。例えば2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)あるいはo-メタクリロイル-L-セリン(SerMA)等の生体膜の構成成分に類似した化学構造をもつ人工材料を一成分とするポリマーを医療用材料の表面に修飾することにより、

医療用材料の表面に生体膜の表面と同様なヒドロゲル層を生成することができ、医療用材料の表面に優れた生体適合性を付与できる。

【0008】

医療用材料の表面を生体適合性又は生体応答性を有する成分により修飾する方法には、塗布又は含浸等の物理的な修飾と、表面へのグラフト重合又は共有結合若しくはイオン結合等を用いる固定化等の化学的な修飾とがある。物理的な修飾は簡便ではあるが、医療用材料の表面から生体適合性成分が脱離しやすいため長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料を得ることは困難である。

【0009】

一方、化学的な修飾を用いた場合には、医療用材料の表面から生体適合性成分の脱離を抑えることができるが、医療用材料の基材としてよく用いられる金属材料やセラミックス材料といった無機系の基材の表面には、フリーラジカルや反応性の官能基を形成するために必要な有機物層が存在しないため、化学的な修飾を基材の表面に直接行うことはできない。

【0010】

金属又はセラミックス等の基材の表面に塗膜形成性がある高分子樹脂等をコーティングし、その表面に生体適合性を有する成分を化学的に結合させることは可能であるが、この場合には、塗膜を形成する高分子樹脂中に含まれる生体に有害な低分子化合物が塗膜の表面から溶出してくる問題がある。また、塗膜と基材との結合が弱く基材の表面から高分子樹脂が剥がれ落ちる問題や、基材の表面に塗膜を均一に形成するのが困難であるという問題がある。

【0011】

また、高分子樹脂等の有機系の基材においては、生体適合性を有する成分で基材の表面を化学的に修飾することは可能であるが、基材自体が生体成分により加水分解等を受けて劣化するという問題があり、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料を得ることは困難である。

【0012】

医療用材料に耐久性を付与する方法として、ダイヤモンド様薄膜（DLC膜）を表面にコーティングする方法が知られている（例えば特許文献1を参照。）。DLC膜は基材と強固に結合し、緻密な膜を形成する。このため、DLC膜が基材から剥離することはほとんどない。また、非常に平滑で化学的に不活性な膜であるため、生体成分と反応しにくいという特徴を有している。

【特許文献1】特開平10-248923号公報

【非特許文献1】伊藤晴夫ら、「生体材料」、1985年、第3巻、p. 45-53

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

しかしながら、基材の表面へのDLC膜のコーティングは、医療用材料に耐久性を付与するが、DLC膜は疎水性が高いため医療用材料に積極的に生体適合性を付与するものではない。生体内に導入されたDLC膜は生体に異物として認識されるため、抗原抗体反応、食作用、被包化、炎症及び腫瘍化等が複雑に絡み合った反応を生体に引き起こすという問題がある（非特許文献1を参照。）。

【0014】

本発明は、上記の問題を解決し、医療用材料の表面が生体適合性を有する成分により化学的に修飾され且つ基材の劣化が生じない、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料を実現することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0015】

上記の目的を達成するため、本発明は、医療用材料の表面をダイヤモンド様薄膜（DLC膜）によりコーティングし、コーティングしたDLC膜の表面に生体適合性を有する成

分を導入することにより医療用材料に生体適合性を付与する構成とする。

【００１６】

具体的に本発明に係る第１の医療用材料は、基材の表面に形成されたダイヤモンド様薄膜の表面に生体適合性を有する成分が化学的に結合されていることを特徴とする。

【００１７】

第１の医療用材料によれば、基材の表面に形成されたＤＬＣ膜の表面に生体適合性を有する成分が結合されているため、ＤＬＣ膜の表面に優れた生体適合性を付与することができる。また、生体適合性を有する成分はＤＬＣ膜の表面に化学的に結合されているため、ＤＬＣ膜の表面から容易に脱離することはない。さらに、ＤＬＣ膜は、種々の基材の表面に強固で緻密なコーティングを行うことができることから、ＤＬＣ膜自体の脱離は生じず、基材自体の劣化を抑えることが可能となる。その結果、生体適合性を有する成分の脱離が生じない、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料が実現できる。

【００１８】

基材とダイヤモンド様薄膜との間には、基材とダイヤモンド様薄膜との密着性を向上させる中間層が設けられていてもよい。このような構成とすることにより、基材の表面により強固にＤＬＣ膜をコーティングすることができる。また、中間層は、珪素及び炭素を主成分とするアモルファス膜であることが好ましい。

【００１９】

本発明の医療用材料において基材は、金属材料、セラミックス材料若しくは高分子材料又はこれらの複合体であることが好ましい。

【００２０】

本発明における生体適合性を有する成分は、ダイヤモンド様薄膜の表面にグラフト重合により導入されたポリマーであってもオリゴマーであってもよい。また、ダイヤモンド様薄膜の表面に共有結合により結合されていてもよく、イオン結合により結合されていてもよい。

【００２１】

このような構成とすることにより、ＤＬＣ膜からの生体適合性を有する成分の脱離が生じない医療用材料を確実に得ることができる。

【００２２】

生体適合性を有する成分は、エチレンオキシド基、水酸基、リン酸基、アミノ基、アミド基、ホスホリルコリン基、スルホン基又はカルボキシル基からなる群から選択された少なくとも１つの官能基を有していることが好ましい。このような官能基を有していることにより、医療用材料表面に生体適合性を確実に付与できる。

【００２３】

さらに、本発明における生体適合性を有する成分は、ダイヤモンド様薄膜の表面にグラフトされたフッ素を含有するビニルモノマーの重合体であっても、シリコンを含有する分子であってもよい。

【００２４】

本発明に係る第２の医療用材料は、基材の表面に形成されたダイヤモンド様薄膜の表面に親水性の官能基が導入されていることを特徴とする。このような構成であっても長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料が得られる。

【００２５】

本発明に係る医療用器具は、本発明の医療用材料を用いる。このような構成とすることにより、優れた生体適合性を有する医療用器具を得ることができる。

【００２６】

本発明の医療用器具は、インプラント用の医療用器具であることが好ましく、カテーテル、ガイドワイヤ、ステント、人工心臓弁膜又は人工関節であってもよい。

【００２７】

本発明に係る第１の医療用材料の製造方法は、基材の表面にダイヤモンド様薄膜を形成するダイヤモンド様薄膜形成工程と、ダイヤモンド様薄膜の表面に重合開始点となる反応

性の部位を生起させる活性化工程と、重合開始点を用いてモノマーを重合させることにより、ダイヤモンド様薄膜の表面に生体適合性を有する成分をグラフトする重合工程とを備えていることを特徴とする。

【0028】

第1の医療用材料の製造方法によれば、基材の表面に形成されたDLC膜の表面に反応性の部位を導入し、これを重合開始点としてモノマーを重合することにより、生体適合性を有する成分が基材の表面に導入された医療用材料を容易に製造することが可能となる。

【0029】

第1の医療用材料の製造方法は、ダイヤモンド様薄膜形成工程よりも前に、基材とダイヤモンド様薄膜との密着性を向上させる中間層を基材の表面に形成する中間層形成工程をさらに備えていることが好ましい。これにより、DLC膜を基材の表面に確実にコーティングすることができる。また、中間層形成工程において、中間層を珪素及び炭素を主成分とするアモルファス膜により形成することが好ましい。

【0030】

第1の医療用材料の製造方法において、重合開始点は、フリーラジカルであることが好ましく、活性化工程は、ダイヤモンド様薄膜の表面にプラズマを照射するプラズマ照射工程であることが好ましい。これにより、DLC膜の表面に重合開始点を確実に生起させることができる。また、プラズマ照射工程は、プラズマにアルゴン、キセノン、ネオン、ヘリウム、クリプトン、窒素、酸素、アンモニア、水素又は水蒸気を用いることが好ましい。

【0031】

本発明に係る第2の医療用材料の製造方法は、基材の表面にダイヤモンド様薄膜を形成するダイヤモンド様薄膜形成工程と、ダイヤモンド様薄膜の表面にプラズマを照射することにより反応性の部位をダイヤモンド様薄膜の表面に生起させるプラズマ照射工程と、反応性の部位と酸素を含む分子とを反応させて、ダイヤモンド様薄膜の表面に水酸基を導入する表面処理工程とを備えていることを特徴とする。このような構成であっても、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料を確実に製造することができる。

【発明の効果】

【0032】

本発明によれば、医療用材料の基材の表面に形成されたDLC膜に生体適合性を有する成分が化学的に結合されているため、医療用材料からの生体適合性を有する成分の脱離が生じなくなると共に、基材の劣化も防止されるので、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料を実現することが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

本願発明者らは、基材の表面に修飾した生体適合性を有する成分が脱離することがなく、長期にわたり生体適合性を維持できる医療用材料について様々な角度から検討した。その結果、本来反応性がない不活性なDLC膜にプラズマ等を照射することによりDLC膜を活性化することができ、DLC膜の表面に生体適合性を有する成分をグラフト重合によりグラフトしたり、種々の官能基を導入したりすることが可能であることを見出した。さらに、例えば金属、セラミックス、樹脂又はゴム等からなる基材の表面にDLC膜を形成し、形成したDLC膜の表面に生体適合性を有する成分をグラフト重合又は共有結合若しくはイオン結合等の手法により化学的に結合させることにより、生体適合性を有する成分の基材表面からの脱離及び基材の劣化が生じない、長期にわたり優れた生体適合性を示す医療用材料が実現できることを見出し、本発明を完成した。以下に本発明の構成について説明する。

【0034】

本発明に用いられる基材とは、カテーテル、ガイドワイヤ、ステント、人工心臓弁膜又は人工関節等に代表される生体若しくは生体成分と接触する医療用器具を形成する医療用材料の母材であり、金属材料、セラミックス材料、ゴム若しくは樹脂等の高分子材料又は

これらの複合体等である。医療用材料とは、医療用器具に用いるワイヤ、チューブ及び平板等の素材並びにこれらの素材を医療用器具の形状に形成したもの及び形成途中のものである。

【0035】

基材としては特に限定されるものではないが例えば、鉄、ニッケル、クロム、銅、チタン、白金、タングステン又はタンタル等の金属を用いることができる。また、これらの合金である、SUS316L等のステンレス鋼、Ti-Ni合金若しくはCu-Al-Mn合金等の形状記憶合金、Cu-Zn合金、Ni-Al合金、チタン合金、タンタル合金、プラチナ合金又はタングステン合金等の合金を用いることもできる。また、アルミ、シリコン若しくはジルコン等の酸化物、窒化物若しくは炭化物等の生体不活性なセラミックス又はアパタイト若しくは生体ガラス等の生体活性を有するセラミックスでもよい。さらに、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)、高密度ポリエチレン若しくはポリアセタール等の高分子樹脂又はポリジメチルシロキサン等のシリコンポリマー若しくはポリテトラフルオロエチレン等のフッ素系ポリマー等であってもよい。

【0036】

本発明において基材の表面に形成するDLC膜は、ダイヤモンドに類似したカーボン(他の成分が不純物として微量含まれていてもよい)からなる薄膜であり、本来非常に平滑で不活性な膜である。しかし、DLC膜の表面にプラズマ等を照射して、表面のダイヤモンド(炭素-炭素)結合の一部を開裂させることによりフリーラジカル又はイオン種を生じさせることができるため、DLC膜の表面に生体適合性を有する成分をグラフト重合によりグラフトしたり、活性化後に各種物質との反応させることにより種々の官能基を導入したりすることが可能となる。

【0037】

また、基材の表面にはミクロスケール又はナノスケールの凹凸が存在しているが、DLC膜を表面に形成することによりこれらを平滑化することができる。これにより、医療用材料の表面に均一にプラズマを照射することが可能となり、基材の表面において均一なグラフト重合を行うことができる。さらに、DLC膜は非常に緻密で且つ強固な膜であるため、生体成分はDLC膜を浸透しない。従って、生体成分による基材の劣化を防止することができる。

【0038】

本発明においてDLC膜は、スパッタ法、DCマグネトロンスパッタ法、RFマグネトロンスパッタ法、化学気相堆積法(CVD法)、プラズマCVD法、プラズマイオン注入法、重畳型RFプラズマイオン注入法、イオンプレーティング法、アークイオンプレーティング法、イオンビーム蒸着法又はレーザーアブレーション法等の公知の方法により基材の表面に形成することができる。また、その厚みは特に限定されるものではないが、0.01~3 μ mの範囲が好ましく、より好ましくは0.02~1 μ mの範囲である。

【0039】

また、DLC膜は基材の表面に直接形成することができるが、基材とDLC膜とをより強固に密着させるために、基材とDLC膜との間に中間層を設けてもよい。中間層の材質としては、基材の種類に応じて種々のものを用いることができるが、珪素(Si)と炭素(C)、チタン(Ti)と炭素(C)又はクロム(Cr)と炭素(C)からなるアモルファス膜等の公知のものを用いることができる。その厚みは特に限定されるものではないが、0.005~0.3 μ mの範囲が好ましく、より好ましくは0.01~0.1 μ mの範囲である。

【0040】

中間層は、公知の方法を用いて形成することができ、例えば、スパッタ法、CVD法、プラズマCVD法、溶射法、イオンプレーティング法又はアークイオンプレーティング法等を用いればよい。

【0041】

本発明において、DLC膜にプラズマ又は光等のエネルギー照射を行うことによってD

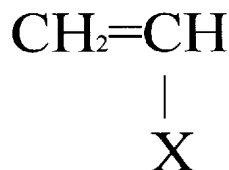
LC膜の表面を活性化し、DLC膜の表面に重合開始点となるラジカル、イオン等を生じさせることができる。プラズマ照射を行う場合には、例えばアルゴン（Ar）、ネオン（Ne）、ヘリウム（He）、クリプトン（Kr）、キセノン（Xe）、窒素ガス（N₂）、酸素ガス（O₂）、アンモニアガス（NH₃）、水素ガス（H₂）若しくは水蒸気（H₂O）等のDLC膜の表面に存在する炭素－炭素結合を切断して重合開始点を生じさせることが可能なガス又はこれらの混合ガス等をプラズマガス種として用いることができる。また、紫外光又は紫外オゾン照射等によってもDLC膜の表面を活性化できる。

【0042】

活性化したDLC膜の表面には、重合開始点であるラジカル等が存在している。従って、種々のラジカル重合が可能なモノマーを活性化したDLC膜の表面にグラフト重合させることにより生体適合性を有する成分をグラフトすることが可能である。例えば、【化1】に示すような一般式を持つビニルモノマー、【化2】に示すような一般式を持つビニリデンモノマー、【化3】に示すような一般式を持つビニレンモノマー又は【化4】に示すような一般式を持つ環状ビニレンモノマー等の付加重合が可能なモノマーをDLC膜の表面に生じさせた重合開始点からグラフト重合させることができる。

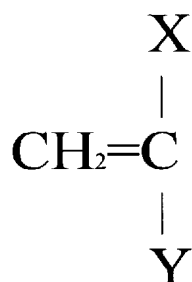
【0043】

【化1】



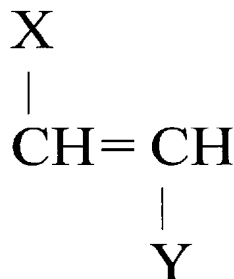
【0044】

【化2】



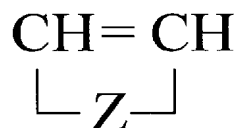
【0045】

【化3】



【0046】

【化4】



【0047】

【化1】から【化3】に示すモノマー構造中の置換基X及びYは、エステル又はアミドであり、 $-\text{COOR}_1$ 又は $-\text{CONR}_2$ 等に代表される構造であり、同一分子中のX及びYは同一であっても異なってもよい。【化4】に示すモノマー構造中の置換基Zは、環状構造を形成するエステル又はアミドであり、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CO}-\text{NR}_3-\text{CO}-$ 等に代表される構造である。

【0048】

また R_1 から R_3 は、高い生体適合性を示すエチレンオキシド基、水酸基、アミノ基、ホスホリルコリン基、リン酸基、スルホン酸基若しくは核酸塩基等の官能基又は単糖若しくは多糖を含む構造であって、グラフト重合させた場合に水との界面にハイドロゲル層を形成する分子であることが好ましい。

【0049】

DLC膜の表面にグラフト重合させるモノマーは、親水性のモノマー以外に、グラフト重合させた場合にタンパク質を吸着しにくく、高い疎水性及び生体適合性を示すジメチルシロキサン又はフッ素等を含有するモノマーであってもよい。

【0050】

具体的には、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)、2-アクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、1-メチル-2-メタクリロイルアミドエチルホスホリルコリン、メタクリル酸2-グルコキシルオキシエチル、硫酸化メタクリル酸2-グルコキシルオキシエチル、p-N-ビニルベンジル-D-ラクトトンアミド、p-N-ビニルベンジル-D-プロピオンアミド、p-N-ビニルベンジル-D-マルトトリオンアミド、0-メタクリロイル-L-セリン、0-メタクリロイル-L-トレオニン、0-メタクリロイル-L-チロシン、0-メタクリロイル-L-ヒドロキシプロリン、2-メトキシエチルメタクリルアミド、2-メトキシエチルアクリルアミド、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、N-2-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド、N-イソプロピルアクリルアミド、N-ビニルピロリドン、ビニルフェノール、N-2-ヒドロキシアクリルアミド、アクリルアミド誘導体モノマー、メタクリルアミド誘導体モノマー、リン脂質類似ビニルモノマー又はポリエチレンオキシドのマクロモノマー等のグラフト重合をさせた場合に生体適合性を有する重合体を得られる既知の重合可能なモノマーを用いることができる。

【0051】

例えば、MPCをDLC膜の表面にグラフト重合により導入することにより、DLC膜の表面に生体膜の表面と同様な生体からの異物認識を阻害するハイドロゲル層を形成することができる。また、血液中に存在するリン脂質がDLC膜の表面にグラフトされたMPCを核として配向・配列するため、DLC膜の表面に生体膜と類似した機能を付与することができる。

【0052】

これらのモノマーは、単独でグラフト重合させても、多元の共重合体としてグラフト重合させてもよい。また、1段階のグラフト重合を行っても、多段階に繰り返してグラフト重合を行ってもよい。グラフト重合により得られる重合体の最適な分子量はモノマーによって異なるが、ポリマーだけでなく重合体の分子量が1000以下のオリゴマーであっても、基材の表面ぬれ性等の性状が変化すればよい。

【0053】

また、DLC膜表面のエネルギー照射を受けた部分にのみ重合開始点を発生させることができるため、適当なマスクを用いることにより基材の表面の所望の位置にのみ生体適合

性を有するポリマーをグラフト重合により導入することが可能となる。さらに、基材の表面における生体適合性を有するポリマーの密度を自由に調整することも可能である。

【0054】

また、DLC膜の表面に、重合開始点としてカチオン種又はアニオン種を発生させれば、ラジカル重合に代えてアニオン重合又はカチオン重合によってグラフトすることもできる。これらの重合開始点も、低温プラズマ照射、紫外線照射又は紫外オゾン照射、 γ 線等によって生起させることができる。

【0055】

基材の表面にコーティングされたDLC膜の表面に生体適合性を付与する方法として、モノマーをグラフト重合させ生体適合性を有する成分をグラフトする手法以外に、例えばアミノ基又はカルボキシル基等の官能基をDLC膜の表面に導入し、DLC膜の表面に導入した官能基とポリマーが有する官能基とを反応させることにより生体適合性を有するポリマーをグラフトする手法を用いることもできる。

【0056】

DLC膜の表面を例えばプラズマ処理により活性化し、ラジカル等の活性点を生起させた後、活性点を水や酸素と反応させることにより、DLC膜の表面に水酸基を導入することが容易にできる。

【0057】

DLC膜の表面に導入された水酸基は、3-アミノプロピルトリメトキシシラン等の官能性アルコキシシラン誘導体、2-メルカプト酢酸等の官能性カルボン酸誘導体、ジイソシアネート誘導体、2-メタクリロイルオキシエチルイソシアネート、2-アクリロイルオキシエチルイソシアネート、N-メタクリロイルスクシンイミド、又はN-アクリロイルスクシンイミド等と反応させることにより、アミノ基、カルボキシル基、イソシアネート基又はビニル基に容易に変換することができる。このDLC膜の表面に導入された官能基と反応する、例えばアミノ基、カルボキシル基、イソシアネート基又はトリメトキシシラン若しくはトリエトキシシラン等のトリアルキルオキシシラン基等の官能基を分子中に含む生体適合性を有する成分は、DLC膜の表面に共有結合させることが容易である。また、2官能性試薬を用いることにより、生体適合性を有する成分がDLC膜の表面の官能基と直接反応する官能基を有していない場合にもDLC膜の表面に共有結合させることが可能である。

【0058】

この場合、ペプチド、タンパク質、核酸塩基、糖鎖、キチン若しくはキトサン等の官能基を有する生体由来の成分又はポリマーの末端に水酸基、カルボキシル基若しくはアミノ基等を連鎖移動反応によって導入した生体適合性を有するポリマーを、DLC膜の表面に予め導入しておいた官能基とカップリング反応させて共有結合により固定化できる。また、ポリマーだけでなくアミノ酸若しくは単糖又はこれらのオリゴマー等の低分子の成分であってもよい。さらに、官能基を変換する反応は1段階に限定するものではなく、多段階に反応するものでもよく、水酸基からアミノ基を経てビニル基を得るような多段階に官能基を変換するものであってもよい。

【0059】

さらに、DLC膜の表面及び生体適合性の成分に存在するカルボキシル基、アミノ基又はリン酸基等のイオン性の官能基を用いてDLC膜の表面と生体適合性の成分との間にイオン結合を形成させて生体適合性を有する成分をDLC膜の表面に導入してもよい。この場合生体適合性を有する成分がヒドロキシアパタイト等の無機物であっても容易にDLC膜の表面に導入できる。

【0060】

また、DLC膜の表面に別の生体適合性を有する成分を導入する代わりに、DLC膜の表面に官能基を導入することによりDLC膜の表面自体を親水性に変え、DLC膜自体に生体適合性を付与してもよい。

【0061】

(一実施例)

以下に、一実施例に沿って本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによりなんら制約されるものではない。

【0062】

まず、基材へのDLC膜のコーティングについて説明する。

【0063】

本実施例において基材には、長さ50mm、幅5mm、厚さ55 μ mのアルミニウム合金（JIS-8021材合金相当）及びポリエチレンテレフタレート（PET）を用いた。

【0064】

図1は、本実施例において用いたイオン化蒸着装置を模式的に示したものであり、真空チャンバーの内部に設けられた直流アーク放電プラズマ発生器2に、炭素源であるベンゼン（ C_6H_6 ）ガスを導入することにより発生させたプラズマを、負電圧にバイアスしたコーティング対象である基板1に衝突させることにより基板1の上に固体化し成膜する、通常のイオン化蒸着装置である。

【0065】

基材を図1に示すイオン化蒸着装置のチャンバー内にセットし、チャンバーにアルゴンガス（Ar）を圧力が 10^{-3} ～ 10^{-5} Torrとなるように導入した後、放電を行うことによりArイオン発生させ、発生したArイオンを基材の表面に衝突させるボンバードクリーニングを約30分間行う。

【0066】

続いて、チャンバーにテトラメチルシラン（ $Si(CH_3)_4$ ）を導入し、珪素（Si）及び炭素（C）を主成分とするアモルファス状で膜厚が0.02 μ m～0.05 μ mの中間層を形成する。

【0067】

中間層を形成した後、 C_6H_6 ガスをチャンバーに導入し、ガス圧を 10^{-3} Torrとする。 C_6H_6 を30ml/minの速度で連続的に導入しながら放電を行うことにより C_6H_6 をイオン化し、イオン化蒸着を約10分間行い、厚さ0.1 μ mのDLC膜を基材の表面に形成する。

【0068】

DLC膜を形成する際の基板電圧は1.5kV、基板電流は50mA、フィラメント電圧は14V、フィラメント電流は30A、アノード電圧は50V、アノード電流は0.6A、リフレクタ電圧は50V、リフレクタ電流は6mAとした。また、基板の温度は約160℃であった。

【0069】

なお、中間層は基材とDLC膜との密着性を向上させるために設けており、基材とDLC膜との十分な密着性を確保できる場合には省略してもよい。

【0070】

また、本実施例においては炭素源として C_6H_6 の単独ガスを用いたが、 C_6H_6 と CF_4 等のフロンガスとの混合ガスを用いて、フッ素を含むDLC膜を基材表面に形成してもよい。

【0071】

基材の表面に形成したDLC膜にプラズマを照射することによりその表面を活性化した後、生体適合性を有する成分をDLC膜の表面にグラフトする。図2には、本実施例において使用したプラズマ照射装置を模式的に示している。

【0072】

図2に示すように、プラズマ照射装置は、真空ポンプ22が接続されガス置換が可能なセバラブルフラスコからなるチャンバー21の底面及び胴部に電極23及び24を設け、その電極にマッチングネットワーク25を通して高周波電源26から高周波を印加することによりチャンバー21の内部にプラズマを発生させる一般的なプラズマ照射装置である。

【0073】

まず、DLC膜を形成した基材11をプラズマ照射装置のチャンバー21の内部にセットし、Arガスを流してチャンバー21の内圧を1.3Paとする。続いて、高周波電源26（日本電子製、JRF-300型；周波数13.56MHz）を用いて20Wの高周波を電極23及び24に印加して、チャンバー21の内部にプラズマを発生させる。DLC膜を形成した基材11にプラズマを約2分間照射することによりDLC膜の表面にラジカルを発生させる。

【0074】

プラズマを照射した後、基材を空気中に約1分間暴露し、続いて2-ヒドロキシプロピルメタクリルアミド（HPMA）のエタノール溶液（濃度＝0.17g/ml）10mlと共にガラス製重合管に入れる。液体窒素中による凍結－脱気－窒素置換を数回繰り返すことにより重合管内の溶存酸素を除去し、その後、減圧下において重合管を密封し80℃にて24時間重合を行い、DLC膜の表面にHPMAをグラフト重合させてHPMAのポリマーをグラフトする。

【0075】

次に、重合後の基材を多量のエタノール中に浸漬し、さらに多量のリン酸緩衝液（pH＝7.4）により洗浄した後、凍結乾燥を行ってHPMAのポリマーがグラフトされた医療用材料を得る。なお、プラズマを照射した後の基材は、必ずしも空気中に暴露する必要はない。

【0076】

得られた医療用材料は、X線光電子分光法（XPS）を用いてその表面に存在する元素の組成を測定することによりHPMAの導入を確認した。XPS測定には、パーキンエルマー社製XPS/ESCA装置Model5600CiMCを用い、X線源には、monochromatized Al K α （1486.5eV）を出力100w（14kV、7mA）で用いた。また、測定の際には中和電子銃としてニュートライザーを使用し、測定深度は4nmである。

【0077】

図3は、アルミを基材としたDLC膜の表面に存在する元素の分布をXPSにより測定した結果であって、図3（a）はHPMAのポリマーをグラフトする前の基材の表面を測定した結果を示し、図3（b）はHPMAのポリマーをグラフトした後の測定結果を示している。

【0078】

図3（b）に示すように、HPMAのポリマーをグラフトした後のDLC膜の表面には、グラフト前（図3（a））には認められなかった窒素（N）の1sピークが認められる。また、ピーク面積から求めた炭素（C）、酸素（O）、窒素（N）の構成比率は、グラフト前にはC：85.1%、O：13.93%、N：0.89%であったが、グラフト後にはC：67.14%、O：22.22%、N：10.63%となり、Cに対しN及びOが大きく増加した。これはDLC膜の表面にHPMAのポリマーがグラフトされたことによりDLC膜の表面にアミド基が導入されたことを示している。

【0079】

また、PETを基材としたDLC膜の表面にHPMAのポリマーをグラフトした場合にも同様の測定を行ったが、アルミを基材とした場合と同様に、HPMAのポリマーグラフト後にはグラフト前には認められなかった窒素の1sピークが認められ、HPMAのポリマーが導入されていることが確認された。

【0080】

次に、得られた医療用材料の表面のぬれ性を接触角測定機を用いて測定した。接触角の測定には、Erma社製ゴニオメーター式接触角測定機G-I型を用い、医療用材料の表面上に15 μ lの水滴を置き、50秒後に左の接触角、70秒後に右の接触角を測定した。なお、測定値は10点の平均値である。

【0081】

アルミを基材としたDLC膜の表面にHPMAのポリマーをグラフトした場合には、H

PMAのポリマーをグラフトする前に $67.8 \pm 3.5^\circ$ であった接触角が、 $51.8 \pm 3.0^\circ$ にまで低下した。これはDLC膜の表面にHPMAのポリマーがグラフトされたことにより表面が親水化され、医療用材料の生体適合性が向上したことを示している。

【0082】

また、PETを基材とした場合には、HPMAのポリマーをグラフトする前に $80.2 \pm 2.2^\circ$ であった接触角が、 $52.1 \pm 2.5^\circ$ にまで低下し、アルミを基材とした場合と同様に表面が親水化されている。

【0083】

以上説明したように、医療用材料に形成されたDLC膜の表面にHPMAのポリマーをグラフトすることにより、DLC膜の表面が親水化され、DLC膜の表面に生体による異物認識を阻害するハイドロゲル層が形成されるため、医療用材料の生体適合性が向上する。また、HPMAのポリマーはDLC膜の表面にグラフト重合により導入されており、容易に脱離しないため、長期にわたり安定な生体適合性を維持できる。

【0084】

さらに、本実施例の手法を用いることによりDLC膜の表面に親水性の水酸基を導入することができる。DLC膜を本実施例の手法に従いプラズマ処理し、さらに2分間空气中で暴露処理を行った後、XPS測定及び接触角の測定を行った。XPS測定において、 287 eV 付近に未処理のDLC膜の表面には認められないC1sのC-O結合に基づくピークが認められ、水酸基が導入されていることが確認された。また、プラズマ処理前に $79.2 \pm 3.0^\circ$ であった接触角が $69.8 \pm 3.2^\circ$ に低下し、DLC膜の表面のぬれ性が増した。これは、DLC膜をプラズマ処理した後、空气中に暴露することによって、DLC膜の表面に生起されたラジカルが空气中的酸素と反応し、DLC膜の表面に水酸基が導入されたことを示している。

【産業上の利用可能性】

【0085】

本発明に係る医療用材料及びそれを用いた医療用器具並びに医療用材料の製造方法によれば、医療用材料の基材の表面に形成されたDLC膜に生体適合性を有する成分が化学的に結合されているため、医療用材料からの生体適合性を有する成分の脱離が生じなくなると共に、基材の劣化も防止されるので、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料を実現することが可能となる。従って、本発明は生体又は生体成分と接触する生体適合性に優れた医療用材料及びその医療用材料を用いた医療用器具並びにその製造方法等として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0086】

【図1】本発明の一実施例に係る医療用材料の製造方法に用いるイオン化蒸着装置の模式図である。

【図2】本発明の一実施例に係る医療用材料の製造方法に用いるプラズマ照射装置の模式図である。

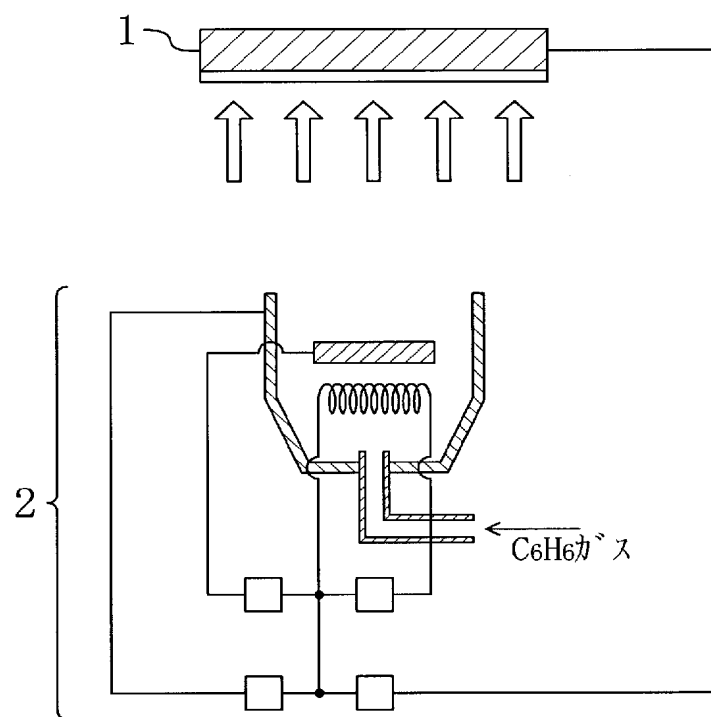
【図3】(a)及び(b)は、本発明の一実施例に係る医療用材料の製造方法により製造した、アルミを基材としたDLC膜の表面をXPSにより測定した結果を示し、(a)はHMPAグラフト前の測定結果であり、(b)はHMPAグラフト後の測定結果である。

【符号の説明】

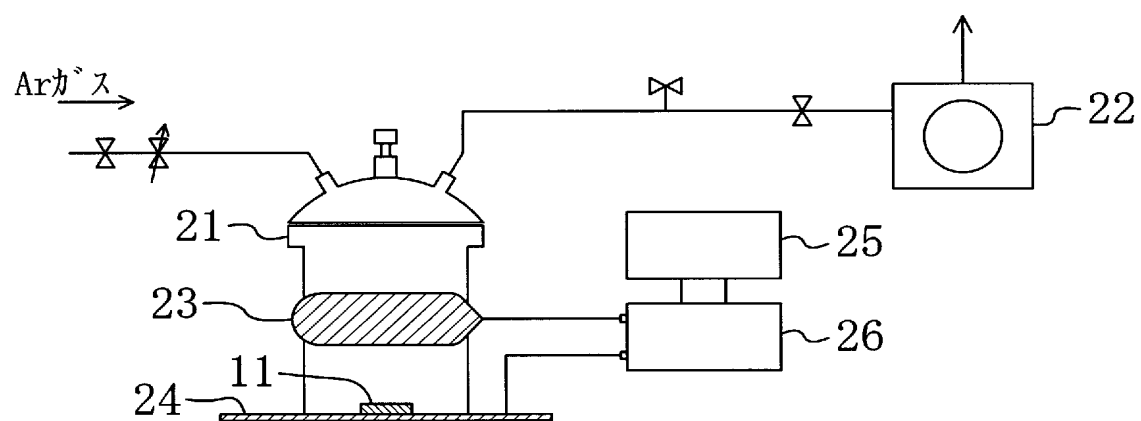
【0087】

- 1 基板
- 2 アーク放電プラズマ発生器
- 11 基材
- 21 チャンバー
- 22 真空ポンプ
- 23 電極

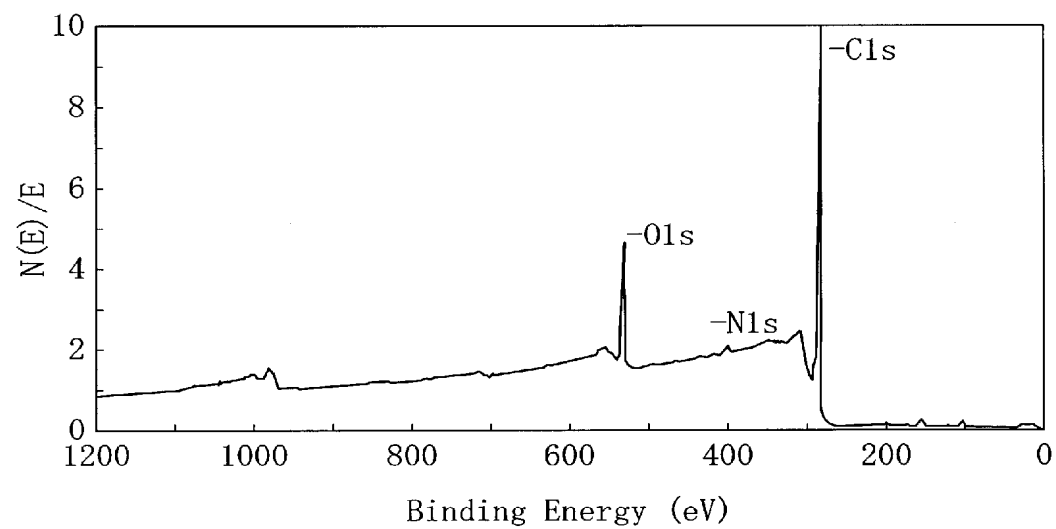
- 2 4 電 極
- 2 5 高 周 波 電 源
- 2 6 マ ッ チ ン グ ネ ッ ト ワ ー ク



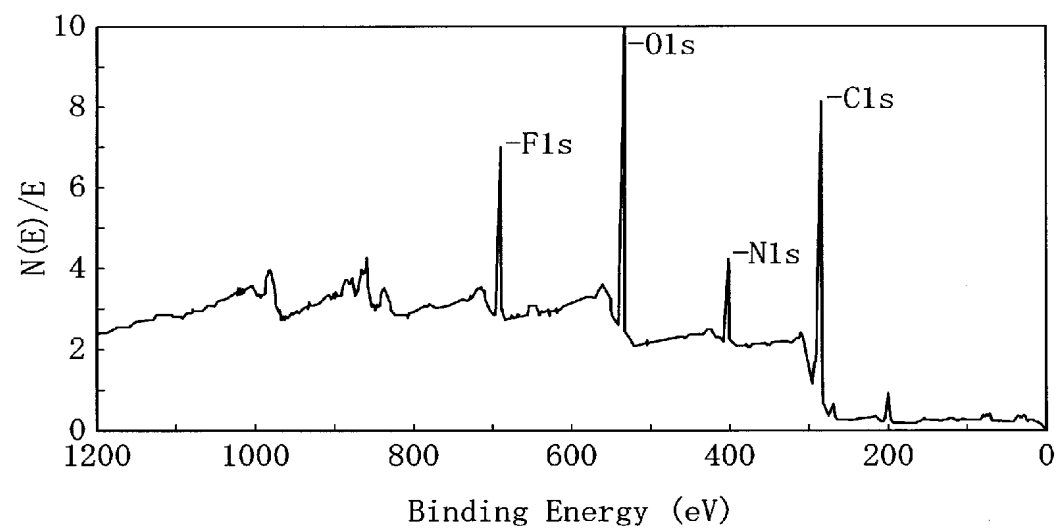
【図 2】



(a)



(b)



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 基材の表面に形成したDLC膜に生体適合性を有する成分を導入することにより、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料を実現する。

【解決手段】 医療用材料の基材の表面にダイヤモンド様薄膜（DLC膜）を形成し、形成されたDLC膜の表面をプラズマ等を用いて処理することにより活性化し、活性化されたDLC膜の表面に種々のモノマーをグラフト重合することにより生体適合性を有する成分をDLC膜の表面に結合させる。これにより、基材の表面から生体適合性を有する成分の脱離が生じない、長期にわたり安定な生体適合性を示す医療用材料及び医療用器具を実現できる。

【選択図】 なし

出願人履歴

3 9 1 0 0 3 6 6 8

19901218

新規登録

広島県広島市南区宇品東5丁目3番38号

トーヨーエイトック株式会社

3 0 3 0 3 7 8 2 8

20030703

新規登録

広島県東広島市高屋高美が丘四丁目三番十五号

白石 浩平